

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-227565

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 211/32
A 61 K 31/445
31/505
31/535
C 07 D 211/22
401/06
413/06

識別記号

A E N

庁内整理番号

7138-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)10月9日

7252-4C

7138-4C

7431-4C

7431-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規ピペリジン誘導体

⑯ 特 願 昭60-68650

⑰ 出 願 昭60(1985)4月1日

⑱ 発 明 者 杉 本 八 郎 茨城県稲敷郡牛久町柏田3073-13
⑱ 発 明 者 中 村 隆 晴 我孫子市つくし野267-151
⑱ 発 明 者 巢 組 広 幸 茨城県筑波郡谷田部町春日4-19-13
⑱ 発 明 者 日 暮 邦 造 茨城県筑波郡谷田部町春日4-19-13
⑱ 発 明 者 庄 司 忠 夫 茨城県稲敷郡基崎町宝陽台57-7
⑱ 発 明 者 足 立 秀 之 土浦市大手町14-14
⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
⑳ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

最終頁に続く

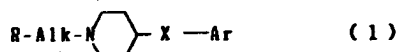
明 細 書

1. 発明の名称

新規ピペリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式(1)



[式中、R はベンゼン、ピリジン、イミダゾール、ピペリジン、モルフォリン、ウラシル、ジヒドロウラシル、ナフタレン、テオフィリン、テオブロミン、インドール、ベンツイミダゾール、ベンツイミダゾロン、ベンツトリアゾール、ベンツオキサゾロン、フタルイミド、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾ-1,3-オキサゾリン-2,4-ジオン、ベンゾ-2,4-オキサゾリン-1,3-ジオンから選ばれるものから誘導される1価の基、Alk は低級アルキレン基、
-COCH₂-, -CH₂CO-, -CH₂CHCH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-,

OH

又は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ であり、X は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OC- \end{array}$, $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH- \end{array}$

又は $\begin{array}{c} OR' \\ | \\ -CH- \end{array}$ (但し、テオフィリンの場合は

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ を除く) であり、Ar はベンゼン又は置換

されたベンゼンから誘導される1価の基である。

$\begin{array}{c} OR' \\ | \\ -CH- \end{array}$ のR' はアルキル、アラルキル又はアシル

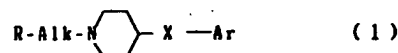
基である。]

で表わされる新規ピペリジン誘導体及びその製薬学的に許容しうる酸付加塩。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なピペリジン誘導体に関する。

即ち本発明は、一般式(1)



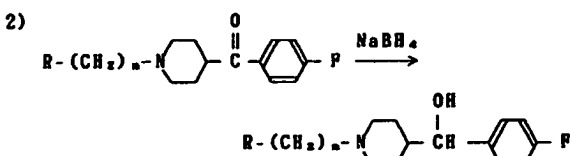
[式中、R はベンゼン、ピリジン、イミダゾール、ピペリジン、モルフォリン、ウラシル、ジヒドロウラシル、ナフタレン、テオフィリン、

テオブロミン、インドール、ベンツイミダゾール、ベンツイミダゾロン、ベンツトリアゾール、ベンツオキサゾロン、フタールイミド、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾ-1,3-オキサゾリン-2,4-ジオン、ベンゾ-2,4-オキサゾリン-1,3-ジオンから選ばれるものから誘導される1価の基、Alkは低級アルキレン基、
 $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$,
 OH

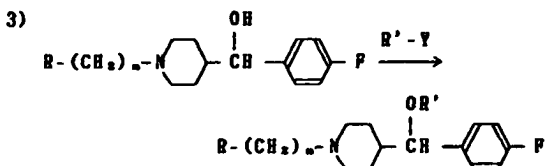
又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ であり、Xは $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OC}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$

又は $\begin{array}{c} \text{OR}' \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ (但し、テオフィリンの場合は

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ を除く)であり、Arはベンゼン又は置換されたベンゼンから誘導される1価の基である。
 $\begin{array}{c} \text{OR}' \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ のR'はアルキル、アラルキル又はアシル基である。]



ベンゾイルピペリジン体はメタノール溶媒中、NaBH₄により容易に還元されアルコール体を得ることが出来る。



アルコール体は、テトラヒドロフラン、DMP等の溶媒中NaHの存在下アルキルハライド、アラルキルハライド、アシルハライド等と室温もしくは加熱下に反応することにより得られる。(R'=アルキル、アラルキル、アシル、Y=Cl, Br)

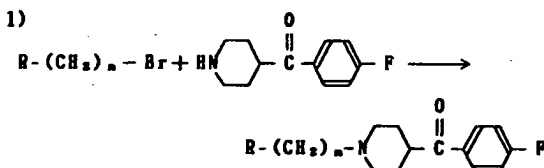
以下実施例により本発明を更に詳細に説明する。

で変わされる新規なビペリジン誘導体及びその製薬学的に許容しうる酸付加塩に関する。

これらの化合物は抗セロトニン作用を有することから、セロトニンの遊離が重要である種々の病気の治療に使用することができる。

上記式(1)で表わされる新規ビペリジン誘導体は、例えば以下に述べる方法により合成することができる。

合成法



プロモアルキル体とベンゾイルピペリジンをメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒の存在下、NaHCO₃、K₂CO₃等の塩基と加熱、還流することにより製することができる。

実施例 1

1-(2-ビペリジニル-1)エチル-4-(p-フルオロベンゾイル)ビペリジン2塩酸塩の合成

1-(2-クロロエチル)ビペリジン3.7g、4-(p-フルオロベンゾイル)ビペリジン塩酸塩5.0g、NaHCO₃ 4.2gをブタノール中3時間還流、攪拌する。

反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出する。粗成物をシリカゲルカラムで精製した後、塩酸塩とする。

収量 1.5g

m.p. > 290 °C

元素分析 C₁₉H₂₇N₂OF · 2HCl

	C	H	N
理論値	58.30	7.48	7.16
分析値	57.82	7.41	7.09

実施例 2

3-(2-(4-p-フルオロベンゾイルビペリジニル-1)エチル)ウラシル塩酸塩の合成

3-(2-ブロモエチル)ウラシル1.6g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩1.8g、 NaHCO_3 2.5g をトルエン中、3時間還流、攪拌する。反応液を水にあげクロロホルムで抽出する。

粗成物をシリカゲルカラムで精製した後、塩酸塩とする。

収量 1.1g

m.p. 291 ~ 293 °C (分解)

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
理論値	55.96	5.61	10.88
分析値	56.20	5.65	10.83

実施例 3

3-(4-(4-p-フルオロベンゾイルピペリジニル-1) n-ブチル)-5,6-ジヒドロウラシル酒石酸塩の合成

3-(4-ブロモブチル)-5,6-ジヒドロウラシル1.5g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩1.5g、 K_2CO_3 2.8gをブタノール中、7時間還流、攪拌する。

反応液を水にあげクロロホルムで抽出する。

粗成物をシリカゲルカラムで精製した後、酒石酸塩とする。

収量 1.2g

m.p. 176 ~ 179 °C (分解)

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$

	C	H	N
理論値	54.85	6.14	8.00
分析値	54.83	6.13	7.95

実施例 4

7-(2-(4-p-フルオロベンジル-(α -ヒドロキシ)-ピペリジニル-1)-エチル)テオフィリンコハク酸塩の合成

7-(2-(4-p-フルオロベンゾイルピペリジニル-1)-エチル)テオフィリン3.0gをメタノール50mlに溶解し、これに NaBH_4 0.36gを加える。室温で1時間30分攪拌する。

反応液を100mlの水にあげクロロホルムで抽出する。抽出液を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去

した後、残渣をシリカゲルカラム($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$)で精製する。エタノールに溶解しコハク酸1.0gを加えコハク酸塩とする。エタノールから再結晶する。

収量 0.7g

m.p. 209 ~ 212 °C

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot \frac{1}{2}(\text{CH}_3\text{COOH})_2$

	C	H	N
理論値	54.75	5.92	14.52
分析値	54.89	6.00	14.69

実施例 5

7-(2-(4-p-フルオロベンジル-(α -ベンジルオキシ)-ピペリジニル-1)エチル)テオフィリン酒石酸塩の合成

7-(2-(4-p-フルオロベンジル-(α -ヒドロキシ)-ピペリジニル-1)エチル)テオフィリン2.5gとベンジルクロライド1.0gをDMF 30mlに溶解する。この溶液に1.0gの60%NaHを加え室温で4時間攪拌する。

反応液を100mlの水にあげクロロホルムで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラム($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=24:1$)で精製する。エタノールに溶解し酒石酸1.0gを加え酒石酸塩とする。エタノールから再結晶する。

抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラム($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=24:1$)で精製する。エタノールに溶解し酒石酸1.0gを加え酒石酸塩とする。エタノールから再結晶する。

収量 1.3g

m.p. 168 ~ 170 °C

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot \frac{1}{2}\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$

	C	H	N
理論値	65.20	6.38	7.60
分析値	65.41	6.40	7.71

実施例 6

1-エチル-2-オキソ-3-(2-(4-p-フルオロベンゾイルピペリジニル-1)-エチル)ベンツイミダゾール塩酸塩の合成

1-エチル-2-オキソ-3-(2-ブロモエチル)ベンツイミダゾール5.4g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩4.9g、 NaHCO_3 3.4gをエタノール30mlに懸濁し、還流下5時間攪拌する。

反応液を水にあげクロロホルムで抽出する。
 K_2CO_3 で乾燥し、溶媒を減圧で留去した後、残
 液をシリカゲルカラム($CHCl_3$: $MeOH$ =10:1) で精
 製する。これをエタノールに溶解し10%塩酸-
 酢酸エチル10mlを加え塩酸塩とする。エタノ-
 ールから再結晶する。

収量 4.4g

m.p. 233 ~ 236 °C (分解)

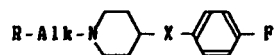
元素分析 $C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot HCl$

	C	H	N
理論値	63.95	6.30	9.73
分析値	63.88	6.41	9.52

実施例 7

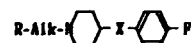
実施例 1 ~ 6 と同様にして合成した化合物を
 表 1 に示す。

尚、表 1 に示す化合物は式



で表わされるものである。

表 1



化合物 No	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (°C)	再結晶溶媒	化 学 式 分 子 量	元 素 分 析 (%)		
									理 論 値	分 析 値	
									C	H	N
1		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	39.0	291 ~ 293 (分解)	MeOH EtOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 386.34	55.96 56.20	5.61 5.65	10.88 10.83
2		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	34.6	194 ~ 196 (分解)	MeOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot HCl \cdot H_2O$ 427.90	56.14 55.84	6.36 6.16	9.82 9.57
3		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	酒石酸	38.4	203 ~ 205 (分解)	MeOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 503.53	52.48 52.54	5.73 5.69	8.34 8.20
4		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	酒石酸	37.9	176 ~ 179 (分解)	MeOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P$ 531.53	54.85 54.83	6.14 6.13	8.00 7.95
5		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	フリー	15.4	148 ~ 151	EtOH	$C_{22}H_{22}N_2OP$ 312.39	73.05 72.87	6.78 6.71	8.97 8.73
6		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C- \end{array}$	ZnCl	9.8	185 ~ 187	EtOH	$C_{22}H_{22}N_2OP \cdot 2HCl$ 387.32	58.92 58.81	6.51 6.44	7.23 7.16
7		$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	$\frac{1}{4}$ (酒石酸)	13.6	133 ~ 136	EtOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot \frac{1}{4}(COOH)_2$ 357.36	63.86 63.91	5.08 5.13	7.84 7.71

表 1 (続き)












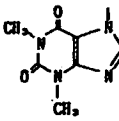

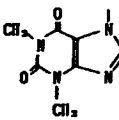

化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
8		-(CH ₂) ₂ -		HCl	46.3	255 ~ 257 (分解)	EtOH	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl 347.85	69.05 69.01	6.66 6.66	4.03 4.06
9		-(CH ₂) ₂ -		3HCl	16.7	235 ~ 238 (分解)	EtOH	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ · 3HCl 410.75	49.71 50.12	5.64 5.60	10.23 10.10
10		-(CH ₂) ₂ -		2HCl	10.3	290 <	EtOH MeOH	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ · 2HCl 391.38	58.30 57.82	7.48 7.41	7.16 7.09
11		-(CH ₂) ₂ -		2HCl	25.4	290 <	EtOH H ₂ O	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ · 2HCl 393.1	54.96 54.60	6.93 6.89	7.12 7.06
12				HCl	33.7	250 ~ 252 (分解)	MeOH	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl 411.89	70.00 69.96	5.63 5.61	3.40 3.37
13		-(CH ₂) ₂ -		1/2 (分解)	20.0	209 ~ 212	EtOH	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ · 1/2 (COOH) ₂ 482.57	54.75 54.89	5.92 6.00	14.52 14.69
14		-(CH ₂) ₂ -		HCl	30.7	228 ~ 229	EtOH	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl 479.98	57.55 57.43	6.51 6.57	14.59 14.47

表 1 (続き)

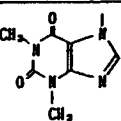

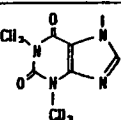

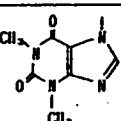

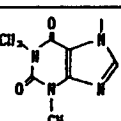

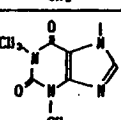

化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融 点 (℃)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
15		-(CH ₂) ₂ -		HCl	26.5	194 ~ 196	EtOH/EtPE	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₂ · HCl 535.08	60.61 60.51	7.16 7.12	13.09 13.12
16		-(CH ₂) ₂ -		1/2 (分解)	39.0	168 ~ 170	EtOH	C ₂₈ H ₂₇ N ₂ O ₂ · 1/2 C ₆ H ₆ O ₄ 552.62	65.20 65.41	6.38 6.40	7.60 7.71
17		-(CH ₂) ₂ -		HCl	47.3	236 ~ 237 (分解)	EtOH H ₂ O	C ₂₈ H ₂₇ N ₂ O ₂ · HCl 572.07	60.89 60.80	6.17 6.13	12.24 12.12
18		-(CH ₂) ₂ -		1/2 (分解)	45.6	173 ~ 175	EtOH	C ₂₈ H ₂₇ N ₂ O ₂ · 1/2 C ₆ H ₆ O ₄ 598.63	60.19 60.48	5.72 5.61	11.70 11.60
19		-(CH ₂) ₂ -		HCl	37.7	230 ~ 231 (分解)	EtOH	C ₂₈ H ₂₇ N ₂ O ₂ · HCl 576.49	58.34 58.74	5.59 5.33	12.15 12.01

表 1 (続 き)

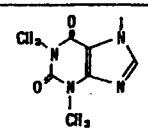
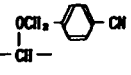
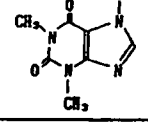

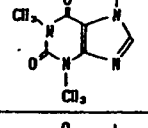

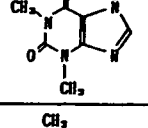

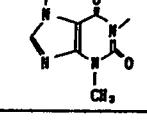

化合物 No	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%)		
									理論値	分析値	
20		-(CH ₂) ₂ -		HCl	41.6	243 ~ 244 (分解)	EtOH	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · HCl 567.06	61.42	5.69	14.82
									61.16	5.71	14.73
21		-(CH ₂) ₂ -		酒石酸	27.4	137 ~ 140	EtOH	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ P · C ₅ H ₅ O ₂ 656.66	56.70	5.68	12.80
									56.41	5.71	12.66
22		-(CH ₂) ₂ -		1/2 酒石酸	21.8	147 ~ 149	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · 1/2 C ₂ H ₃ O ₂ 532.55	56.38	5.87	13.15
									56.68	5.71	12.96
23		-(CH ₂) ₂ -		1/2 酒石酸	15.5	134 ~ 137	EtOH	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ P · 1/2 C ₆ H ₅ O ₂ 594.62	60.58	5.59	11.78
									60.01	5.78	11.99
24		-(CH ₂) ₂ -		HCl	48.2	274 ~ 276 (分解)	EtOH	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · HCl 449.91	56.06	5.60	15.57
									56.12	5.68	15.48

表 1 (続 き)

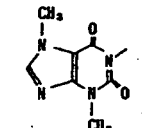

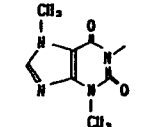

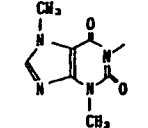

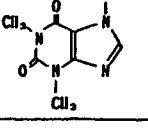

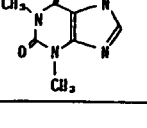

化合物 No	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%)		
									理論値	分析値	
25		-(CH ₂) ₂ -		HCl	51.6	239 ~ 241 (分解)	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · HCl 463.94	56.96	5.87	15.10
									57.10	5.79	15.07
26		-(CH ₂) ₂ -		HCl	43.1	254 ~ 256 (分解)	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · HCl 477.97	57.80	6.12	14.65
									57.70	6.15	14.48
27		-(CH ₂) ₂ -		フリー	47.3	177 ~ 178	EtOH	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ P 415.46	60.70	6.31	16.86
									60.76	6.32	16.87
28		-CH ₂ CH=CHCH ₂ - シス		HCl	36.4	259 ~ 261	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · HCl · 1/2 H ₂ O 484.95	56.97	5.82	14.44
									56.80	5.68	14.61
29		-CH ₂ CH=CHCH ₂ - トランス		1/2 酒石酸	38.1	159 ~ 161	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ P · 1/2 C ₂ H ₃ O ₂ 514.53	58.36	5.68	13.61
									58.71	5.57	13.28

表 1 (続き)

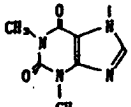
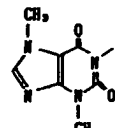
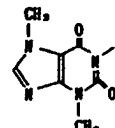
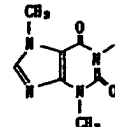
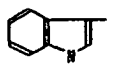
化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
30		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -OC- \end{array}$	HCl	33.6	103 ~ 104	EtOH	$C_{11}H_{12}N_2O_2P \cdot HCl$ 465.91	54.13 54.36	5.41 5.27	15.03 14.91
31		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -OC- \end{array}$	HCl	38.4	249 ~ 250	EtOH	$C_{11}H_{12}N_2O_2P \cdot HCl$ 465.91	54.13 53.97	5.41 5.31	15.03 14.78
32		$-CH_2CH=CHCH_2-$ シス	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	40.1	221 ~ 223	EtOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot HCl$ 475.94	58.03 58.37	5.72 5.67	14.72 14.59
33		$-CH_2CHCH_2-$ OH	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	56.6	211 ~ 214	EtOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot HCl$ 479.94	55.05 55.02	5.67 5.78	14.59 14.32
34		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	37.9	280 ~ 283 (分解)	MeOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 376.90	66.74 66.63	6.35 6.09	7.08 6.98

表 1 (続き)

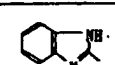
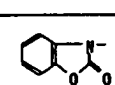
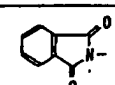
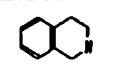
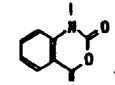
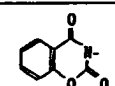
化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
35		$-CH_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	2HCl	52.7	228 ~ 230 (分解)	EtOH	$C_{22}H_{22}N_2O_2P \cdot 2HCl$ 410.33	58.53 57.94	5.42 5.41	10.24 10.00
36		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	74.3	255 ~ 257	EtOH H ₂ O	$C_{21}H_{21}N_2O_2P \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 413.89	60.93 60.42	5.61 5.91	6.77 6.42
37		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	61.3	232 ~ 234 (分解)	EtOH	$C_{22}H_{21}N_2O_2P \cdot HCl$ 416.88	63.39 63.50	5.32 5.41	6.72 6.78
38		$-COCH_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	30.6	221 ~ 224	MeOH	$C_{22}H_{21}N_2O_2P \cdot HCl$ 416.92	66.26 65.90	6.29 6.40	6.72 6.89
39		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	フリー	11.8	148 ~ 150	EtOH	$C_{22}H_{21}N_2O_2P$ 394.39	66.99 66.51	4.86 4.69	7.10 7.21
40		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	フリー	10.2	127 ~ 130	MeOH	$C_{22}H_{21}N_2O_2P$ 394.39	66.99 67.30	4.86 4.71	7.10 7.00

表 1 (続 ぎ)

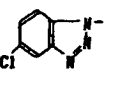
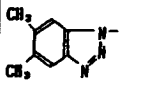
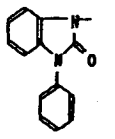
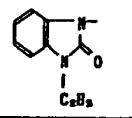
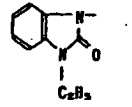
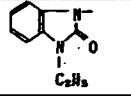
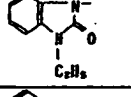
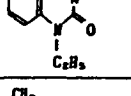
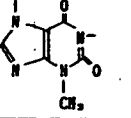
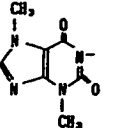
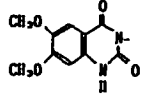
化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
41		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	2HCl	35.4	234 ~ 236	EtOH H ₂ O	$C_{10}H_{10}N_2O \cdot 2HCl$ 423.32	56.74 56.60	5.00 4.97	13.25 13.32
42		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	55.8	244 ~ 246 (分解)	EtOH	$C_{12}H_{12}N_2O \cdot HCl$ 416.52	63.34 63.11	6.30 6.49	13.44 13.60
43		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	フリー	8.3	135 ~ 136	MeOH	$C_{17}H_{14}N_2O_2$ 443.52	73.12 72.62	5.91 5.95	9.45 9.35
44		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	51	233 ~ 235 (分解)	EtOH	$C_{22}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ 431.93	63.95 63.88	6.30 6.41	9.73 9.52
45		$-CH_2CO-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	フリー	48.8	147 ~ 149	EtOH	$C_{22}H_{18}N_2O_3$ 409.5	67.46 67.25	5.92 5.74	10.26 10.44

表 1 (続 ぎ)

化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収 率 (%)	融 点 (℃)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
46		$-CH_2CH(OH)CH_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	46.5	193 ~ 195 (分解)	EtOH	$C_{20}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ 461.94	62.40 62.55	6.33 6.16	9.10 9.23
47		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH- \end{array}$	HCl	17.8	155 ~ 157	アセトン	$C_{22}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 442.96	62.36 62.79	6.84 6.75	9.49 9.53
48		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} OCH_2-C_6H_5 \\ \\ -CH- \end{array}$	HCl	32.4	182 ~ 184	EtOH IPE	$C_{29}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ 524.12	68.74 68.60	6.55 6.69	8.02 8.02
49		$-CH_2CH=CHCH_2-$ トランス	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	50.3	291 ~ 293 (分解)	EtOH H ₂ O	$C_{10}H_{12}N_4O \cdot HCl$ 475.94	58.03 57.96	5.72 5.67	14.72 14.87
50		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} OCH_2-C_6H_5 \\ \\ -CH- \end{array}$	$\frac{1}{2}$ (分解)	46.5	215 ~ 217	EtOH	$C_{20}H_{18}N_4O_3 \cdot \frac{1}{2}C_6H_6O_2$ 552.62	65.20 65.61	6.38 6.47	7.60 7.31
51		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} OCH_2-C_6H_5 \\ \\ -CH- \end{array}$	フリー	20.3	159 ~ 161	EtOH	$C_{21}H_{20}N_4O_3$ 547.63	67.99 67.58	6.26 6.21	7.67 7.46

本発明の化合物の抗セロトニン作用についての実験は以下の方法に従って行った。

実験方法

体重300g前後のSD系雄性ラットを撲殺後、開腹して胸部大動脈血管を摘出する。

結合組織を剥離した後、血管を螺旋状に切断する。これを約2cmの長さに切り、37℃のkrebs溶液を満たした10mlのマグナス管中につらし、95%O₂ + 5%CO₂の混合ガスを通気する。標本的一端を糸で等張性トランスジューサーに接続し、1g 負荷のもとで標本の状態が一定になるまで放置する。Agonist であるセロトニンの濃度は $1 \times 10^{-7}M \sim 1 \times 10^{-6}M$ を用い、マイクロシリンジにより累積的にマグナス管中に添加する。コントロールの用量 \leftrightarrow 反応曲線を描いた後、標本をよく洗浄し、被験化合物 $1 \times 10^{-6}M \sim 1 \times 10^{-8}M$ のいずれかの濃度を含む栄養液で30分間インキュベーションする。

被験化合物存在下、再びセロトニンの用量 \leftrightarrow 反応曲線を描き、Van Rossumらの方法によりPA₂

値を算出する。

被験化合物は精製水に溶かし、難溶の場合には希塩酸を少量加えて可溶化し使用した。

本発明により得られた化合物の主なものPA₂を表2に示す。

表2 抗セロトニン作用

化合物 No	抗セロトニン作用 PA ₂ 値
16	8.15
18	8.12
19	8.01
36	8.14
39	8.49
40	8.25
41	8.41
42	8.18
44	8.72
48	8.45

出願人代理人 古 谷 肇

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

C 07 D 473/08		6664-4C
/(C 07 D 401/06		
209:00		7306-4C
211:00)		
(C 07 D 401/06		
211:00		
213:00)		7138-4C
(C 07 D 401/06		
211:00		
233:00)		7133-4C
(C 07 D 401/06		
211:00		
235:00)		7166-4C
(C 07 D 401/06		
211:00		
239:00)		7166-4C
(C 07 D 401/06		
211:00		
249:00)		
(C 07 D 413/06		
211:00		
263:00)		
(C 07 D 413/06		
211:00		
265:00)		